

PROSJEKTOPPGAVE I PROFESJONSSTUDIET I MEDISIN

September 2010

Anne Marit Løkken Walter, kull H-05

Veileder: Vidar Søyseth, Akershus universitetssykehus

**Determinanter for lungekreft og risikostratifisering blant
pneumonipasienter.**

1. Abstract

Background: Patients who are hospitalized for pneumonia have an increased incidence of lung cancer compared with the general population. We have investigated the incidence of lung cancer among 7044 patients hospitalised for pneumonia. The objective of the study was to identify determinants of lung cancer.

Methods: We have conducted a nested patient-control study. The source population consisted of patients hospitalised for pneumonia (N=7044) at Akershus University Hospital in the period 1-Jan-1988 to 31-Dec-2002. Until 31-Dec-2005 189 of these patients developed lung cancer, and constitute our index group. A random sample of 198 pneumonia patients, constitute our control group. For both groups, smoking habits and spirometry data were collected from the patient's medical record. Confirmation of lung cancer diagnosis was collected from the Cancer Registry of Norway.

Results: Total observation time of the source population was 32,3 years, and the median follow-up time was 3.8 years. The mean age at the time of pneumonia was 68 and 64 years in those who developed cancer and the references, respectively. The number of females was 57 (30 %) in the index group, and 92 (46 %) among the references. Spirometry data was available only in 194 patients (51 %). Multiple logistic regression showed that males, bronchial obstruction and date of birth prior to 1940 were associated with increased incidence of lung cancer. 32,4 % of the patients had a cumulative risk less than 1 %.

Conclusions: We have found that obstructive, males born before 1940 constitute a high risk group of lung cancer after pneumonia, and that risk stratification regarding lung cancer after pneumonia is possible. Prospective studies are, however, needed.

2. Innholdsfortegnelse

1. Abstract	side 2
2. Innholdsfortegnelse	side 3
3. Introduksjon	side 4
4. Materiale og metode	side 5
5. Resultater	side 6
6. Diskusjon	side 7
7. Konklusjon	side 8
8. Tabeller og figurer	side 9
8.1 Tabell 1	side 9
8.2 Tabell 2	side 10
8.3 Tabell 3	side 11
8.4 Figur 1	side 12
9. Litteraturhenvisninger	side 13

3. Introduksjon

Lungekreft har den høyeste dødeligheten av alle krefttyper i industrialiserte land. (1, 2) For alle lungekrefttyper er 5 års overlevelsen ca 15 %, mens 5 års overlevelse for pasienter med kirurgisk fjerning av kreft i et tidlig stadium er 60-80 %. (3) For å redusere dødeligheten, er det derfor ønskelig å diagnostisere lungekreft i et tidlig stadium.

Det har blitt vist at flere blir diagnostisert med lungekreft etter hospitalisering for pneumoni, sammenlignet med den generelle befolkningen. (4-7) Både British Thoracic Society og American Thoracic Society skriver i sine anbefalinger fra 2009 og 2001 at pasienter som har hatt pneumoni bør følges opp med røntgen thorax kontroll etter 4-6 uker. (8, 9) Norsk legemiddelbok fra 2007 anbefaler også at røntgenologisk kontroll utføres 4–6 uker etter gjennomgått pneumoni ved mistanke om tilgrunnliggende lungekreft (alder, røykevaner). (10) Men det er liten evidens til grunn for disse retningslinjer, noe British thoracic society kommenterer selv (nivå III).

Når en pasient blir utskrevet fra sykehus etter pneumoni, er det viktig for klinikerer å vite hvilke pasienter som trenger videre oppfølging, for å oppdage en eventuell lungekreft på et så tidlig stadium som mulig. Spørsmålet er hvordan en skal finne de pneumonipasientene med høy risiko for å få diagnostisert lungekreft, og de pneumonipasientene med lav risiko. I en fersk undersøkelse blant pasienter som var hospitalisert på grunn av pneumoni fant Mortensen et al at følgende faktorer var assosiert til insidensen av lungekreft etter utskrivelsen: kronisk lungesykdom, tidligere malignitet, hvit rase, være gift, og tobakkbruk.(4) Denne undersøkelsen omfattet imidlertid nesten bare menn (98 %), samt pasienter som var 65 år eller eldre da de ble innlagt for pneumoni.

Vi har tidligere funnet at insidensen av lungekreft blant pasienter som var innlagt ved Akershus universitetssykehus på grunn av pneumoni i perioden 1988 - 2002 var seks ganger høyere blant røykerne og 12 ganger høyere blant ikke-røykerne enn insidensen av lungekreft i en generell befolkning (5). I denne studien har vi prøvd å finne determinanter blant våre pneumonipasienter for insidensen av lungekreft etter utskrivelsen. Ved å identifisere slike faktorer vil vi danne et grunnlag for å differensiere mellom hvilke pasienter som tilhører en høyrisiko gruppe for å få lungekreft, og hvilke som tilhører en lavrisiko gruppe. Dermed vil vi

kunne spesialisere oppfølgingen, slik at de med høy risiko blir fulgt svært nøye med blant annet røntgen thorax, for å diagnostisere en eventuell lungekreft tidlig.

Hensikten med denne studien er å peke på mulige riskofaktorer for lungekreft blant alle pasienter som utskrives fra sykehus etter pneumoni. Vi ville også undersøke om vi kunne finne en lavrisiko gruppe som ikke trenger oppfølging.

4. Materiale og metode

Studien er en såkalt ”nøstet pasient-kontroll” studie. Populasjonene består av pasienter som ble innlagt for pneumoni ved Akershus universitetssykehus (Ahus) i perioden 1. januar 1988 til 31. desember 2002 (N=7044). Pasientene hadde ICD (International Classification of Disease) kodene 481, 482, 485 eller 486 i ICD-9 versjonen, eller J13 - J18 i ICD-10 versjonen (Ahus skiftet fra ICD-9 til ICD-10 1.jan 1999). Ingen av pasientene hadde fått påvist lungekreft før innleggelsen for pneumoni.

Lungekreft-diagnosen ble hentet fra Kreftregisteret. (11) Innen 31. des 2005 hadde 189 av pasientene blitt registrert i Kreftregisteret med diagnosen lungekreft.

Referansegruppen ble trukket som et tilfeldig utvalg på 198 pasienter fra hele pneumonikohorten (N = 7044) (12). Alle pasientene i kohorten hadde dermed lik sannsynlighet for å bli med i utvalget. Utvalget er derfor representativt for kohorten, og vi kan statistisk generalisere funnene til kohorten. Fire av disse pasientene fikk diagnosen lungekreft og hørte derfor til indeksgruppen.

For begge gruppene hentet vi opplysninger om røykevaner og spirometriundersøkelse fra pasientjournalen. Røykevanene ble registrert på innleggelsestidspunktet for pneumonien. Spirometriundersøkelsen ble gjort på tidspunktet for oppfølging etter pneumonien (referansegruppen) eller diagnosetidspunktet for lungekreft (indeksgruppen). Pasienter som ved spirometri hadde et forhold mellom forsert ekspiratorisk volum i ett sekund (FEV1) og forsert vital kapasitet (FVC) som var mindre enn 0,7, dvs. FEV1/FVC-ratio < 0,7, ble betraktet som obstruktive. For ytterligere detaljer om populasjonen, se Søyseth et al (5)

Univariate analyser av kategoriske variabler ble gjort med kji-kvadrat test, og bivariat analyse med Mantel-Haenszel test. Multivariate analyser ble gjort ved multippel logistisk regresjon.

Variablene var kjønn, alder, fødselsår, røykevaner (aldri røyker, tidligere røyker, nåværende røyker) og obstruksjon. Vi beregnet også den kumulative insidensen av lungekreft i oppfølgingsperioden fordelt etter de forskjellige kombinasjonene av kjønn, alder, fødselsår, røykevaner og obstruksjon. Dataene ble analysert ved å bruke “the Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS Statistics) versjon 17.0 for Windows.

5. Resultater

Av 7044 pasienter innlagt for pneumoni fikk 189 pasienter påvist lungekreft etter innleggelsen for pneumoni i løpet av en median oppfølgingstid på 3,8 år og en total observasjonstid på 32,3 år. Alderssammensetningen i utvalget var 36 %, 26 % og 39 % i aldersgruppene 60 år eller yngre, 60 - 74 år og 75 år eller eldre. De tilsvarende tallene for hele kohorten (N=7044) var 31 %, 31 % og 38 %, respektivt. I utvalget var det 47 % kvinner mot 44,6 % i hele kohorten. Utvalget manglet data om røykevaner for 15 % av de som røykte og 17 % av de som har sluttet å røyke, mot 15 og 26 % i hele kohorten. I 39 % av utvalget var det spirometridata. Journalene til de resterende i kohorten er ikke undersøkt med tanke på spirometridata.

I tabell 1 har vi vist fordelingen av pasienter som fikk kreft og de som ikke fikk kreft etter kjønn, alder, fødselsår, røykevaner og spirometriverdier. Blant de som fikk kreft var det en signifikant større andel av menn, røykere og obstruktive pasienter enn blant de som ikke fikk kreft. I gruppen med de som fikk kreft var det også en større andel av personer i aldersgruppen 65 – 79 år sammenlignet med den gruppen som ikke fikk kreft.

For å undersøke assosiasjonen mellom obstruksjon og lungekreft, gjorde vi deretter en Mantel-Haenszel test stratifisert for røykevaner. Resultatene er vist i tabell 2. Selv om det var en overvekt av røykere blant de obstruktive pasientene, indikerte resultatet av Mantel-Haenszel testen at obstruksjon var en signifikant determinant for lungekreft selv etter stratifisering for røykevaner.

Deretter gjorde vi en multippel logistisk regresjonsanalyse der vi brukte alder, fødselsår, kjønn, røykevaner og obstruksjon som kovariater. Resultatene er vist i tabell 3. Pasienter med obstruksjon, menn, alder under 80 ved tidspunkt for pneumoni eller født før 1940 hadde økt risiko for lungekreft. Dersom vi fjernet fødselsår, økte OR for lungekreft fra 0,15 til 0,31

blant pasienter 80 år eller eldre, sammenlignet med pasienter under 80 år og var grensesignifikant ($p=0,07$).

Ulike pneumonipasienter har ulike kombinasjoner av utfall i risikogruppene, og dermed ulik risiko for å utvikle lungekreft. For å forsøke å finne risikoen for lungekreft ved ulike kombinasjoner av risikofaktorer, foretok vi en risikoestimering. Relativ risiko for lungekreft i høyeste og laveste risiko-stratum var 9,8.

Figur 1 viser andelen pasienter etter kumulativ risiko. En ser at 32,4 % av pasientene hadde en kumulativ risiko under 1 %. Dette var vesentlig kvinner uten obstruksjon, som ikke hadde røykt eller hadde sluttet å røyke.

6. Diskusjon

I denne studien av pneumonipasienter, fant vi at obstruksjon og fødselsår var signifikante determinanter for lungekreft. Videre fant vi at det er mulig å risikostratifisere pneumonipasienter med tanke på lungekreft, men 32,4 % av pasientene har en kumulativ risiko på mindre enn 1 %.

Det er få publiserte studier som omhandler risikofaktorer for lungekreft blant pneumonipasienter. En nylig publisert studie av Mortensen et al konkluderte med at pasienter med blant annet kronisk lungesykdom, tidligere malignitet, og tobakkbruk var assosiert med lungekreft. Denne studien omfattet imidlertid nesten bare menn over 65 år. I vår studie, som omfatter pasienter helt ned til 35 år finner vi de samme risikofaktorene for lungekreft som Mortensen fant. For den kliniske risikostratifiseringen vil vi framheve betydningen av obstruksjon. Våre data tyder på at pneumonipasienter som ikke er obstruktive generelt har lav risiko for lungekreft. Det er mulig at disse ikke trenger videre oppfølging. Imidlertid manglet spirometridata for 61 % av våre pasienter. Men en kan tenke seg at det var bedre oppfølging av obstruktive pasienter, enn av pasienter som ikke var obstruktive, derfor er det sannsynlig at betydningen av obstruksjon som risikofaktor ville vært enda tydeligere dersom vi hadde spirometridata for alle.

Årsaken til at studien vår viste at menn har en økt risiko for lungekreft, kan ligge i kohorten. Vi valgte en deling ved 1940, hvor man kan anta at pasientene i kohorten har relative like røykevaner. Vi vet at insidensen av kvinner og lungekreft øker (11), og det er derfor en

mulighet for at vi ville fått en mer lik risiko for lungekreft mellom kjønnene hvis studien var blitt foretatt på et senere tidspunkt.

Assosiasjonen røykevaner og kreft viser en sterk odds ratio blant nåværende røykere og risikoen for senere kreft. Assosiasjonen er imidlertid grensesignifikant, men dette er antagelig fordi vi har manglende data om røykevaner.

Noen problemer med studien begrenser imidlertid generaliserbarheten. Studien er retrospektiv, og det er derfor begrenset hvilke opplysninger som er registrert i journalene. Materialet er mangelfullt, spesielt med tanke på spirometri- og røykedata.

Studien har imidlertid identifisert flere interessante determinanter for lungekreft blant pneumonipasienter, og funnet at det er mulig å risikostratifisere pasienter for lungekreft. For å verifisere våre funn, er det behov for en prospektiv studie. Da kan en følge pasienter fra innleggelse for pneumoni frem til en eventuell lungekreftdiagnose eller død, og registrere mulige determinanter fra innleggelse og dermed danne et fullstendig materiale uten manglende data. Dette arbeidet vil være viktig for å danne et sikkert grunnlag for klinikerne til å differensiere mellom hvilke pasienter som har en høy risiko for å få lungekreft, og hvilke som har en lav risiko. Dermed vil en kunne spesialisere oppfølgingen, slik at de med en høyrisikoprofil kan følges opp for å diagnostisere en eventuell lungekreft tidlig og kanskje redusere mortaliteten. (13) Samtidig vil en ved en prospektiv studie kanskje finne en pasientgruppe med så lav risiko at de ikke trenger oppfølging.

7. Konklusjon

I denne retrospektive studien fant vi at blant pneumonipasienter, har obstruktive, menn og de født før 1940 en signifikant økt risiko for lungekreft. I tillegg fant vi at det er mulig å risikostratifisere pneumonipasienter med tanke på lungekreft. Det er imidlertid behov for prospektive studier, slik at en kan registrere fullstendige data om mulige determinanter for lungekreft, og dermed kunne risikostratifisere pneumonipasienter med tanke på lungekreft.

8. Tabeller og figurer

8.1 Tabell 1: Antall pasienter (n, andel i parentes) som fikk lungekreft og ikke fikk lungekreft etter pneumoni fordelt etter kjønn, alder, fødselsår, røykevaner og obstruksjon.

	Lungekreft		Totalt, p-verdi
	Ja (N = 189)	Nei (N = 194)	
Kjønn, n (%)			p = 0,001
Kvinner	57 (30)	91 (47)	148 (39)
Alder år			p < 0,001
< 65	64 (34)	85 (44)	149 (39)
65 -79	108 (57)	62 (32)	170 (44)
≥80	17 (9)	47 (24)	64 (17)
Fødselsår, n (%)			p < 0,001
< 1940	161 (85,2)	130 (67)	291 (76)
>1940	28 (14,8)	63 (32,5)	91 (23,8)
Ukjent		1 (0,5)	1 (0,3)
Røykevaner, n (%)			p < 0,001
Aldri	4 (2,1)	17 (8,8)	21 (5,5)
Sluttet	44 (23,3)	69 (35,6)	113 (29,5)
Røyker fortsatt	111 (58,7)	77 (39,7)	188 (49,1)
Ukjent	30 (15,9)	31 (16)	61 (15,9)
FEV1/FVC-ratio, n (%)			p = 0,002
< 0,70	94 (49,7)	40 (20,6)	134 (35)
> 0,70	28 (14,8)	32 (16,5)	60 (15,7)
Ukjent	67 (35,5)	122 (62,9)	189 (49,3)

8.2 Tabell 2: Antallet pasienter (n) og andelen av pasientene som utviklet lungekreft blant pasienter med og uten obstruksjon ($FEV_1/FVC < 0,7$) stratifisert for røykevaner.

Røykevaner	FEV ₁ /FVC < 0,7		OR (95 % KI)	
	Ja	Nei	Ujustert	Justert
Aldri, n (%)	1 (50)	2 (25)	3,0 (0,1-73,6)	-
Sluttet, n (%)	29 (62)	6 (35)	2,9 (0,9 - 9,4)	-
Røyker fortsatt, n(%)	54 (72)	17 (59)	1,8 (0,7 – 4,4)	-
Ukjent, n (%)	10 (100)	3 (50)	-	-
Totalt	94 (70)	28 (47)	2,7 (1,4 – 5,0)	2,6 (1,3 – 5,0)

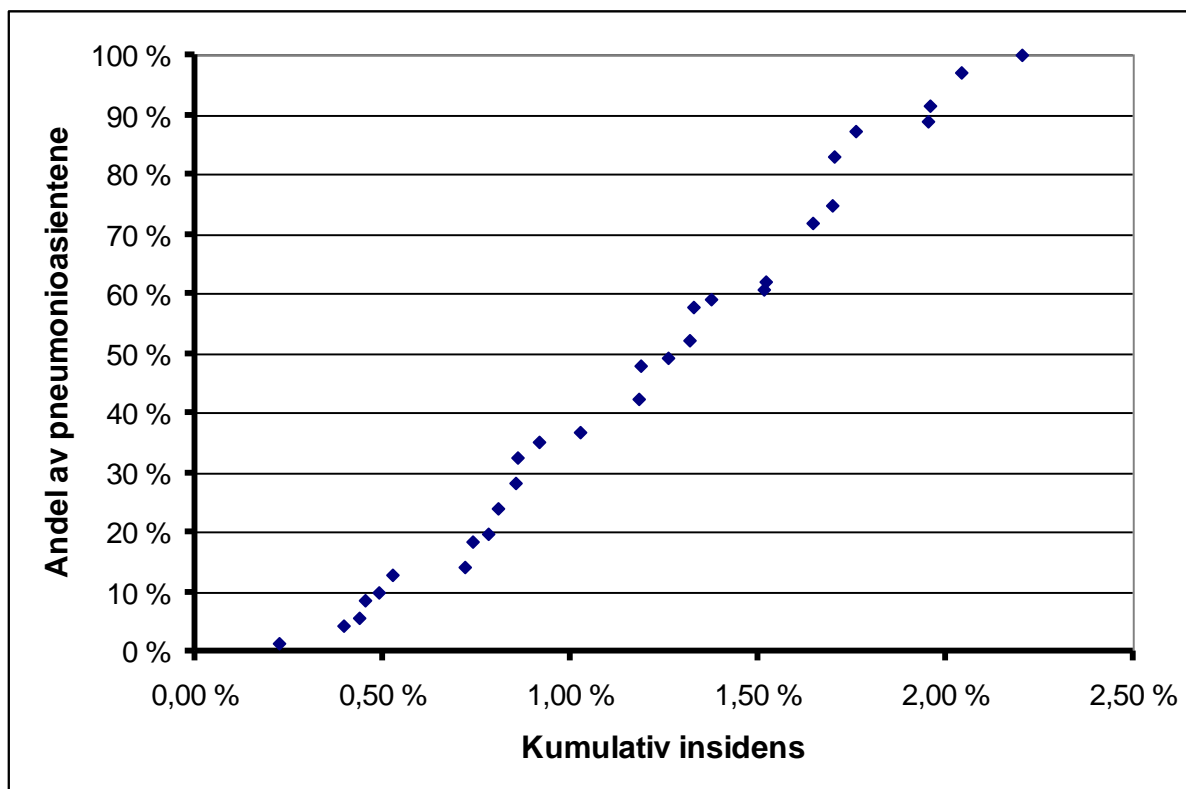
FEV₁/FVC-ratio: forholdet mellom forsert ekspiratorisk volum i ett sekund (FEV₁) og forsert volum kapasitet (FVC), målt ved spirometri.

OR: Odds Ratio, 95 % KI: 95 % konfidens intervall.

8.3 Tabell 3: Odds ratio (OR) for lungekreft etter pneumoni for forskjellige kovariater analysert ved multippel logistisk regresjon med tilhørende 95 % konfidensintervall (95 % KI).

	OR	95% KI		p-verdi
Kjønn: Kvinner vs. menn	0,47	0,23	0,94	0,03
Røykevaner				
Aldri røykt	1	-	-	
Røyker	5,3	0,93	30,5	0,06
Sluttet å røyke	2,2	0,38	13,2	0,37
FEV ₁ /FVC < 0,7: ja vs. nei	2,2	1,0	4,6	0,04
Født før 1940: ja vs. nei	3,3	1,1	9,9	0,03
Alder, år				
< 65	1	-	-	
65-79	0,58	0,22	1,5	0,27
≥ 80	0,15	0,036	0,65	0,01

8.4 Figur 1: Andel pneumonipasienter fordelt etter kumulativ insidens for lungekreft.



9. Litteraturhenvising.

- 1) Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology prevention and early detection. *Lancet Oncol* 2003; 4 (1): 45-55
- 2) Alberg AJ, Ford JG, Samet JM; American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidendebased clinical practice guidelines (2end edition) *Chest* 2007 Sep; (3. Suppl): 29S-55S
- 3) Mascaux C, Peled N, Gark K et al. Ecptert detection and screening of lung cancer. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 2010 (6), 799 – 815.
- 4) Mortensen E M, Copeland L A, Pugh M J et al (2010) Diagnosis of Pulmonary Malignancy after Hospitalization for pneumonia. *The American journal of medicine* 2010. Volume 123, issue 1, pages 66-71.
- 5) Soyseth V, Benth JS, Stavem K. The association between hospitalisation for pneumonia and the diagnosis of lung cancer. *Lung cancer* 2007; 57 (2): 152-158
- 6) Marrie TJ. Pneumonia and carcinoma of the lung. *J Infect* 1994; 29: 45-52.
- 7) Holmberg H, Kragstbjerg P. Association of pneumonia and lung cancer: the value of convalescent chest radiography and follow-up. *Scanc J Infect Dis.* 1993; 25: 93-100.
- 8) American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumoni. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1730-54.
- 9) British Thoracic Society. Lim WS et al. Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009 Oct; Vol 64 Supplement III
- 10) Gulsvik A, T10.3.4 Pneumonier, bakterielle og med ukjent etiologi, kapittel 10 s 343, *Norsk legemiddelbok* 2007. ISBN: 978-82-90732-09-2
- 11) Det norske kreftregister. www.kreftregisteret.no
- 12) Miettinen OS. Estimability and estimation in case-referent studies *Am J Epidemiology* 1976; 103: 226-35.
- 13) Swensen SJ, Jett JR, Sloan JA, Midthun DE, Hartman TE, Sykes AM, et al. Screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(4): 508-13.